The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	プロマジンケイ素類縁体の合成とその誘導体の合成・物性評価
Author(s)	
Citation	令和4（2022）年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書. 2023
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/90982
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

令和４年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

ふりがな 氏　　名	みずせしゅうた 水瀬秀太	学部 学科	薬学部薬学科	学年	１年
ふりがな 共　同 研究者氏名		学部 学科		学年	年
					年
					年
アドバイザー教員 氏名	有澤　光弘	所属	薬学研究科　医薬合成化学分野		
研究課題名	プロマジンケイ素類縁体の合成とその誘導体の合成・物性評価				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。（先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。）				

【研究目的】

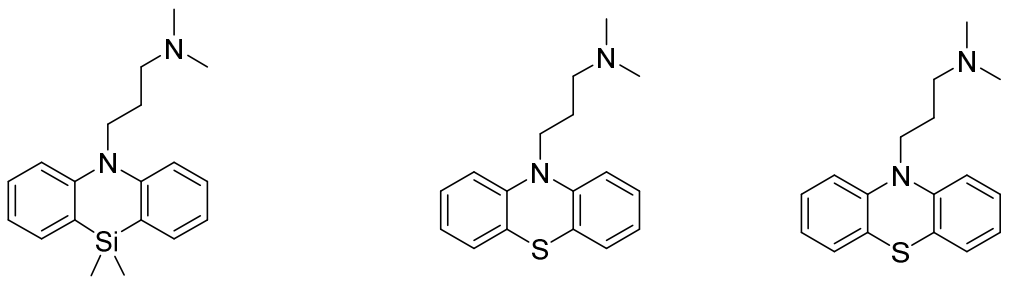
化合物の鎖状骨格にケイ素を導入すると、脂溶性が向上することが知られている[1)]。そして、医薬化学研究では、化合物の脂溶性を向上させたい場合に、化合物の鎖上炭素をケイ素に置換するシリコンスイッチがこれまで研究されてきた。また、鎖状ケイ素化合物は酸や塩基に弱いことが報告されている。[2)] しかし、環状ケイ素化合物については合成法が十分に開発されてないことから、これら化合物の安定性、脂溶性や物性に関する情報がほとんど無い状況にある。

一方で、フェノチアジンアルキル誘導体が新型コロナウイルス阻害活性を有することが報告されている（標的タンパクなどは未解明）[3)]。

そこで私は、フェノチアジンアルキル誘導体の１つであるプロマジンの環内にケイ素原子を導入した**化合物１**を合成し、その安定性を探ることにした。**化合物１**はプロマジンよりも脂溶性が向上し、膜透過性が向上することが期待されるので、この物性変化が、新型コロナウイルスへの阻害活性に変化をもたらし、作用機序や部位、標的タンパクの解明にもつながるのではないかと考えた。

【研究計画】

プロマジンケイ素類縁体（**化合物 1**）を合成する。そして、市販品のプロマジン（**化合物２**）およびクロルプロマジン（**化合物 3**）とともに、構造展開ユニットへ物性評価を依頼する。また、微生物病研究所に新型コロナウイルス阻害活性の調査を依頼する。さらに、これらの結果からケイ素原子導入による物性の変化および、新型コロナウイルスへの活性の変化を評価・考察する。（**Fig 1.**）



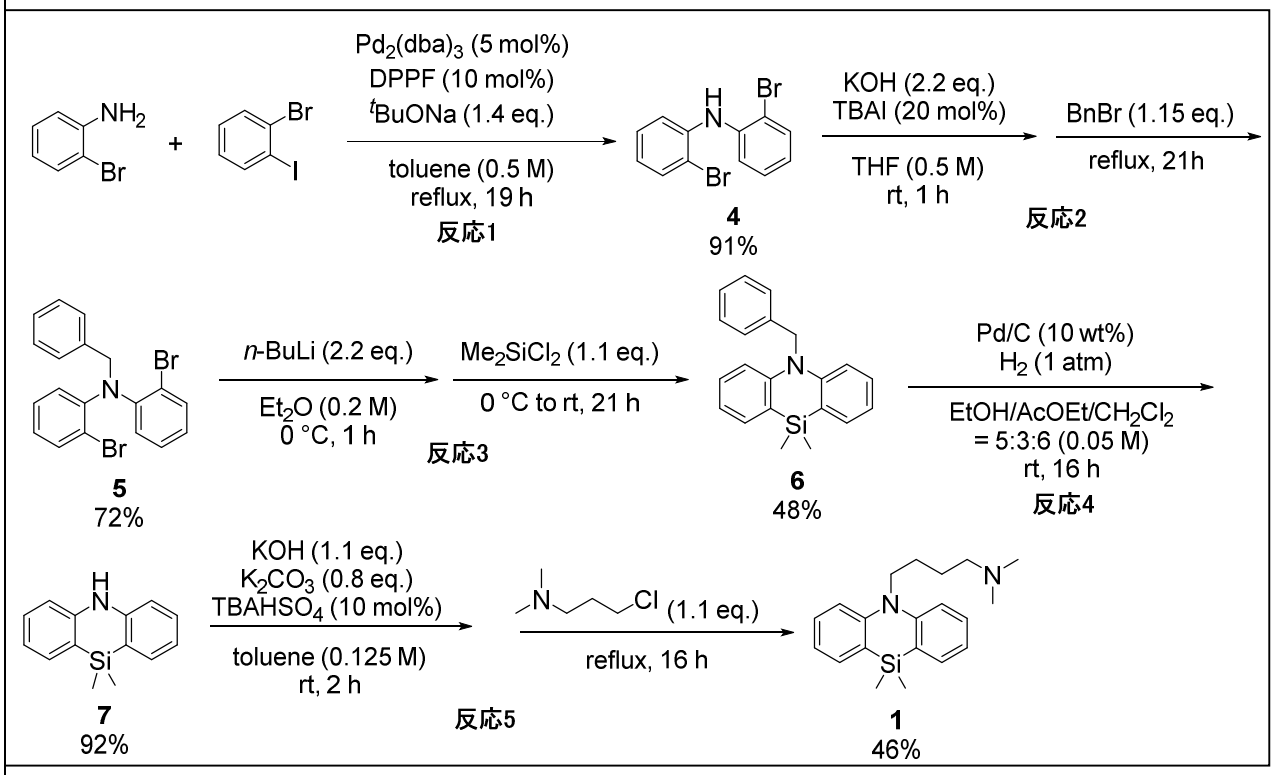
化合物 1. プロマジンケイ素類縁体　　**化合物 2.** プロマジン　　**化合物 3.** クロルプロマジン

Fig 1. プロマジン類とプロマジンケイ素類縁体の構造式

【結果】

1.プロマジンケイ素類縁体合成

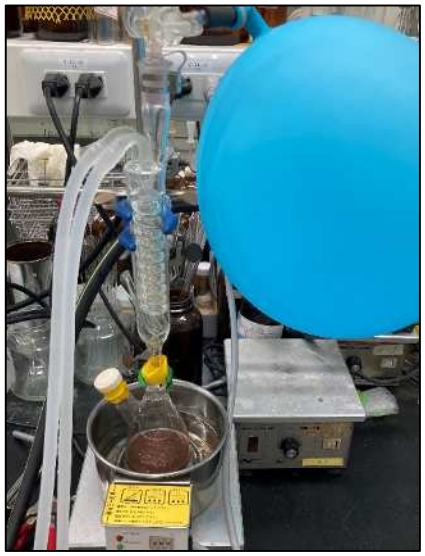
化合物 1 は 2−ブロモアニリンと o-ブロモヨードベンゼンを出発原料として合成した（Scheme. 1）。反応 1—4 は文献に従い合成した [4) 5)]。反応 5 については、反応条件を種々検討した結果、Scheme. 1 に示す条件を用いた時に、化合物 1 を無色透明の液体として 46%の収率で得ることに成功した。この一連の反応により、化合物 1 を 37.9mg 合成した。また、化合物 1 の化学構造は核磁気共鳴スペクトル測定（^{1}H-NMR および ^{13}C-NMR）と質量分析（MS）、化合物 1 の純度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により決定した。



Scheme 1. プロマジンケイ素類縁体の合成

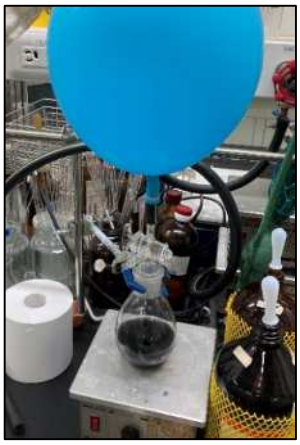
【合成時の写真】

・反応 1 の様子

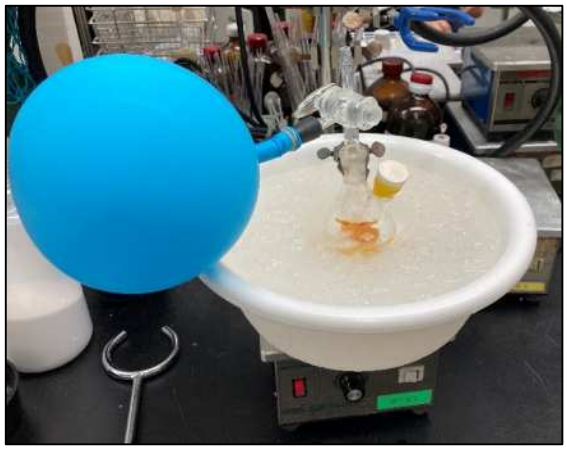


・反応 2 の様子

・反応３の様子



・反応４の様子

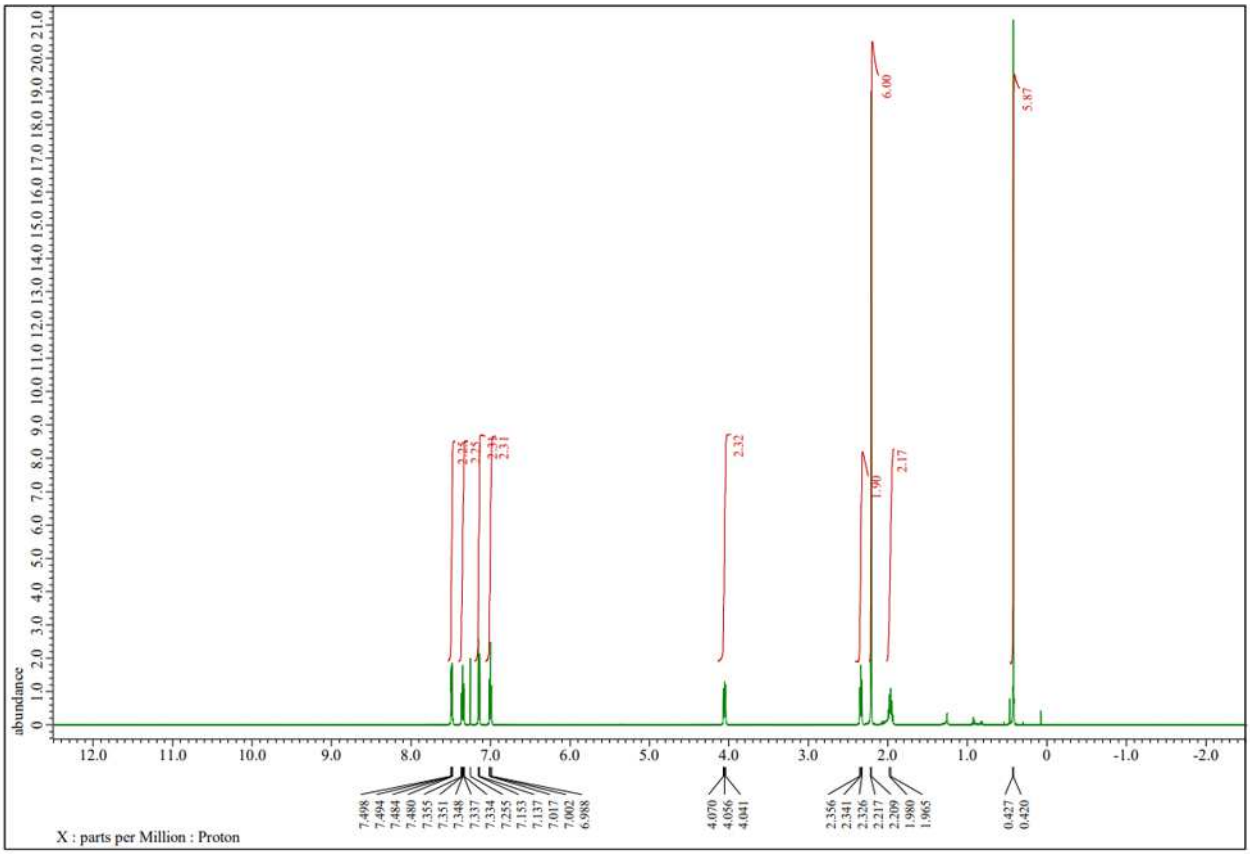


・分液精製の様子

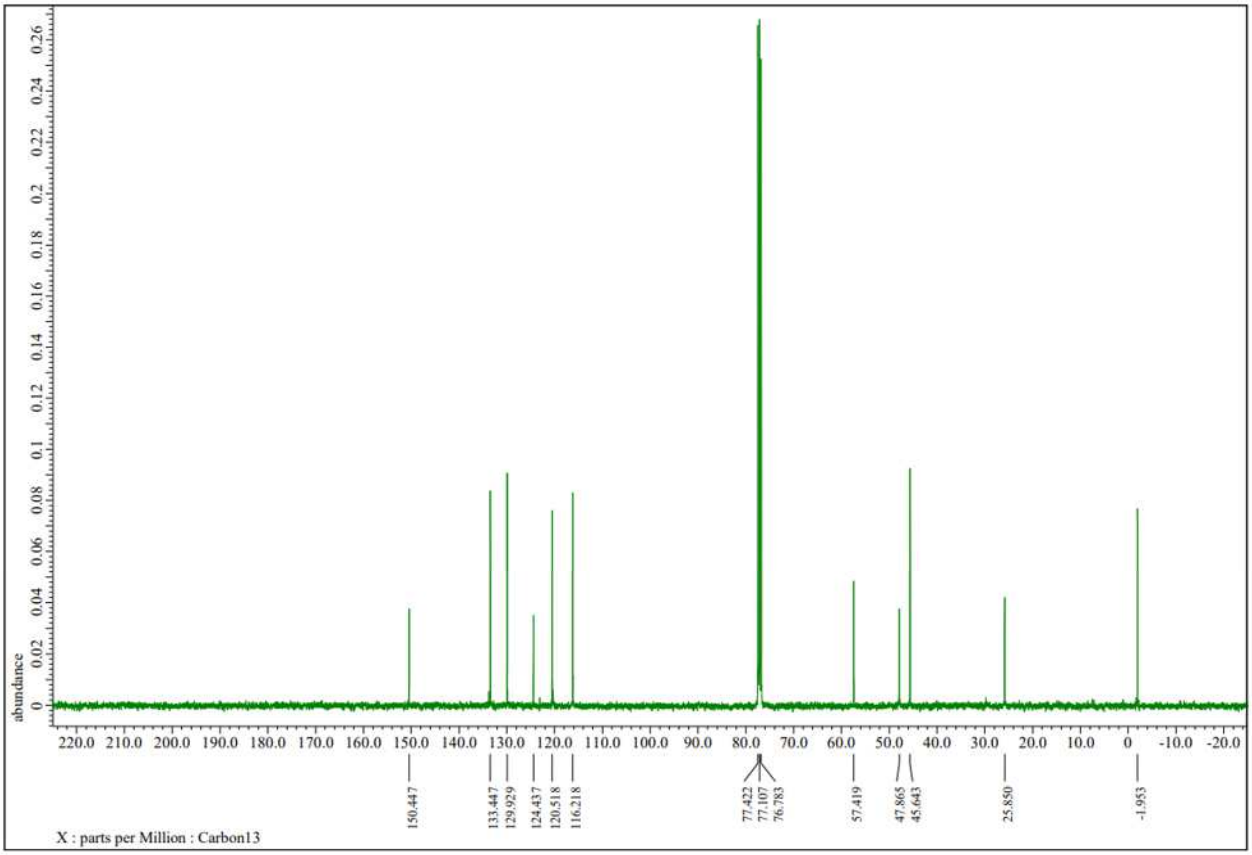
・カラムクロマトグラフィー精製の様子

【化合物１の NMR データ】

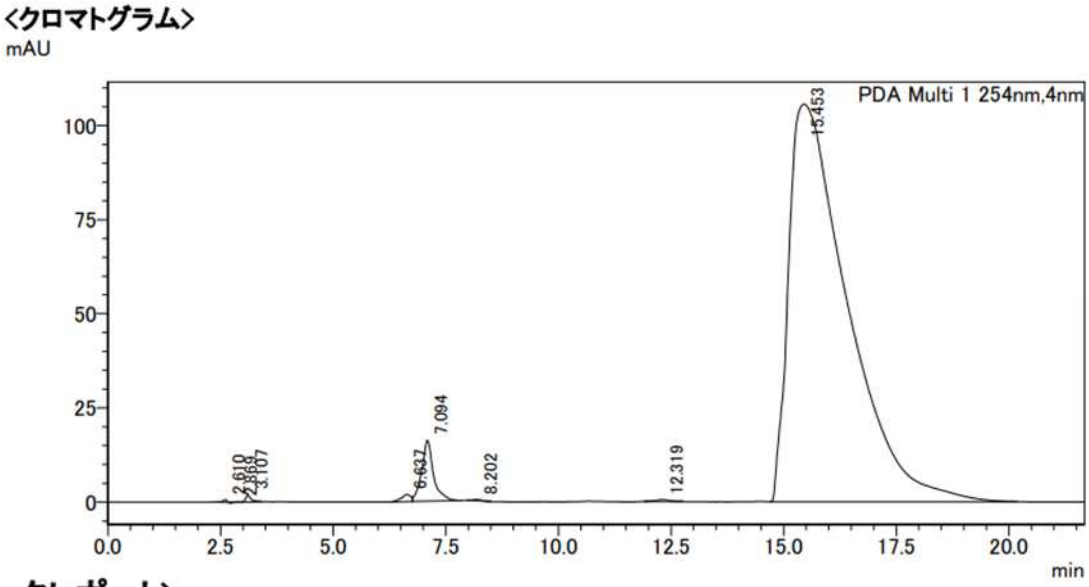
・^{1}H-NMR　（重溶媒：$CDCl_3$）



・^{13}C-NMR　（重溶媒：$CDCl_3$）



・HPLC チャート



<ピークレポート>

PDA Ch1 254nm

ピーク#	保持時間	面積	高さ
1	2.610	4980	703
2	2.869	1525	128
3	3.107	14624	1782
4	6.637	28235	1893
5	7.094	293346	16140
6	8.202	4821	386
7	12.319	9609	466
8	15.453	9531141	105539
合計		9888281	127037

逆相 HPLC を使用した。
・カラム
Mightysil RP-18 GP 150-4.6
(3 μm, KANTO CHEMICAL CO., INC.
・溶媒系
CH_3CN / 0.1% TFA aq. = 40 / 60
・流速
0.5 mL / min

・MS：HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{27}N_2Si$ $[M + H]^+$：311.1938, found 311.1933.

2.物性評価および新型コロナウイルス阻害活性の結果

3 化合物の物性評価の結果（**Fig 2.**）および、それらの新型コロナウイルスに対する活性（**Fig 3.**）を示す。

化合物	logD	PBS溶解度 (uM)	PAMPA膜透過性	肝Ms中安定性（残存率%）			
				ヒト		マウス	
			Papp (10^{-6}cm/sec)	10min	60min	10min	60min
プロマジンケイ素類縁体[1]	3.9	74.2	2.9	77.0	34.2	51.8	5.5
プロマジン[2]	3.0	90.4	2.8	74.8	37.8	36.2	1.0
クロルプロマジン[3]	3.6	81.0	3.3	71.0	23.2	33.1	1.3

Fig 2. 物性評価の結果

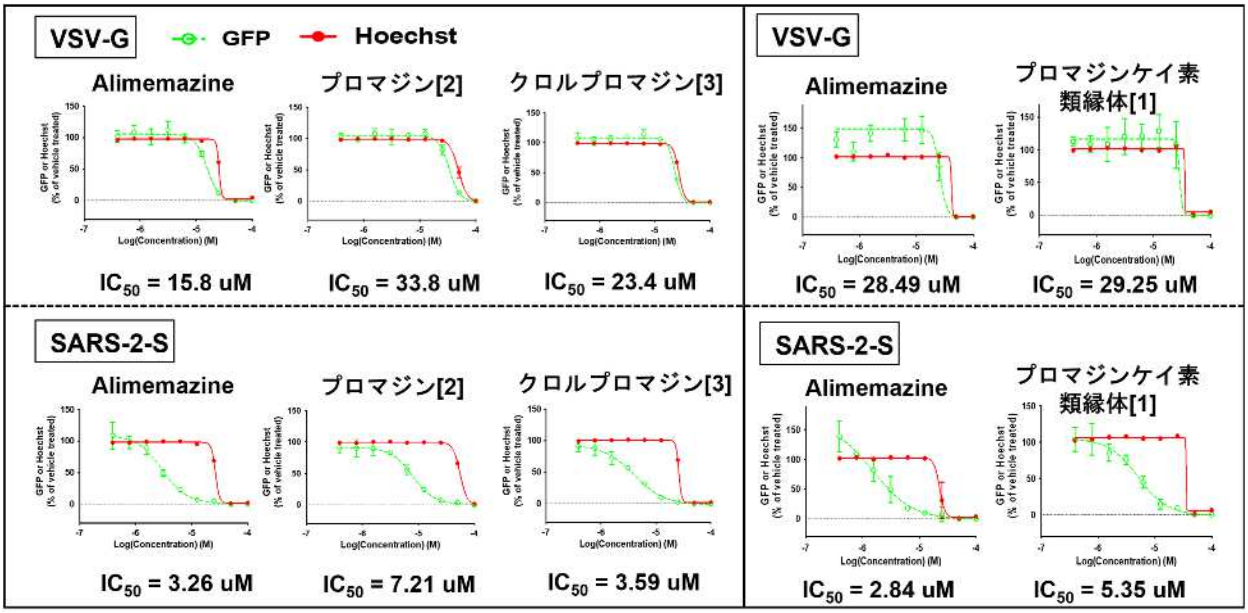


Fig 3.新型コロナウイルスに対する阻害活性評価

＊Alimemazine：ポジコン

＊VSV-G：一般的なウイルスに対する阻害活性

SARS-2-S：新型コロナウイルスに関する阻害活性

【考察】

物性評価の結果、プロマジンケイ素類縁体（**化合物 1**）のヒト肝ミクロソーム（Ms）中における安定性はプロマジン類（**化合物 2** と**化合物 3**）と殆ど変わらなかった。（**Fig 2.**）これは、ケイ素原子が環状骨格に組み込まれることで、鎖状の時とは異なり、安定性が向上したことを示すと考えられる。

また、プロマジンケイ素類縁体の脂溶性はプロマジンと比べて大きく向上しており、ケイ素原子の導入による脂溶性向上効果が現れていると考えられる。一方で、膜透過性には大きな変化は生じなかった。今回の結果からは脂溶性と膜透過性に関する相関関係はみられず、今後この二者間に相

関関係を見出すためには、もっと多くのサンプル数が必要であると考えられる。

新型コロナウイルスに対する阻害活性の結果、プロマジン・クロルプロマジン・プロマジンケイ素類縁体の 3 化合物において、活性や選択性に明確な差異は無かった（**Fig 3.**）。プロマジンの硫黄原子が、ケイ素原子に置き換わったことによる物性やコンホメーションの変化は、新型コロナウイルスの作用部位においては広く許容されているといえる。

【結論・展望】

本研究では、プロマジンケイ素類縁体（**化合物 1**）の合成に成功した。さらに物性評価の結果から、環内にケイ素を組み込むことによって鎖状ケイ素化合物での課題であった不安定性を解決することに成功した。また、ケイ素導入によってプロマジン類と比較して脂溶性の向上が認められたが、活性や選択性は同程度のまま保持することがわかった。

今後、構造活性相関研究において、化合物の極性を低下させたい状況が生じた場合、環状骨格内にケイ素を導入することが１つのアプローチとなるのではないかと考えられる。本アプローチが、創薬研究における新たな方策の１つとなり、さらなる研究の進歩につながるのではないかと考えられる。

【謝辞】

本研究遂行にあたり、物性評価をしていただいた構造展開ユニットの春田純一先生、布村一人先生、林邦忠先生、文元めぐみ先生、新型コロナウイルス阻害活性評価をしていただいた微生物病研究所の岩崎正治先生、橋爪芽衣先生、質量分析をしていただいた鈴木健之先生、松崎剛先生に感謝申し上げます。

【参考文献】

1) R. Ramesh, D. S. Reddy, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779-3798.
2) T. D. Nelson, Crouch, R. D. *Synthesis*. **1996**, *9*, 1031-1069.
3) M. Hashizume, M. Iwasaki *et al. Antiviral Research*. **2022**, *5*, 105481.
4) T. Sakamoto *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *28*, 8755-8759.
5) Y. Kitamoto *et al. Tetrahedron Letters.* **2016**, *57*, 4914-4917.